

Haptoglobin bei Multipler Sklerose

Von W. CENDROWSKI und J. SNIGUROWICZ

*Aus der Neurologischen Klinik des Psychoneurologischen Instituts und der Haematologischen Klinik, Warschau, Polen
(Direktor: Prof. Dr. med. Z. Kuligowski)*

(Eingegangen am 9. Februar 1965)

Es wurde die Haptoglobinkonzentration in den Seren von 36 Patienten mit Multipler Sklerose und von 50 Gesunden bestimmt. Dabei ergab sich bei Multipler Sklerose eine statistisch signifikante Vermehrung mit dem Mittelwert von $160 \pm 59,9$ mg% gegenüber $110 \pm 38,7$ mg% bei den Kontrollen. Die Vermehrung des Haptoglobins bei Multipler Sklerose ist kein spezifisches Geschehen, sondern kann auf dem Zerfall der Gewebsproteine oder auf intensiverer Synthese der hochmolekularen Proteine in der Leber beruhen.

The haptoglobin concentration was measured in the sera of 36 patients with multiple sclerosis and 50 healthy subjects. In multiple sclerosis, the higher average of 160 ± 59.9 mg%, compared with 110 ± 38.7 mg% in the controls, was statistically significant. The increase of haptoglobin in multiple sclerosis is not specific; it can be due to the degradation of tissue proteins or to the intensive synthesis of high molecular weight protein in the liver.

Ausgedehnte chemische Untersuchungen an Patienten mit dem Krankheitsbild der Multiplen Sklerose („MS“) haben bisher neue Ergebnisse zweierlei Art erbracht: Analytische Studien, die hauptsächlich die Hirnlipide betrafen, gaben uns Grundkenntnisse über die primären Veränderungen der Myelinstruktur im Verlaufe der Entmarkung, während biochemische und immunologische Analysen der Körperflüssigkeiten wichtige Erkenntnisse in Bezug auf allgemeine und wahrscheinlich auch sekundäre Störungen des Stoffwechsels vermittelten (1—4). — Bei zahlreichen chronischen, destruktiven und entzündlichen Krankheiten ist bekannt, daß besonders in der akuten Phase kohlenhydratreiche Proteine im Serum auftreten, die elektrophoretisch mit den α_2 -Globulinen wandern. Zu diesen kohlenhydratreichen Globulinen gehört unter anderen Haptoglobin, welches ein Molekulargewicht von 85 000 und 170 000 besitzt und Bindungsvermögen für Hämoglobin sowie schwache oxydative Aktivität aufzeigt (5—7).

In der folgenden Arbeit wird versucht, an Hand der Literatur und auf Grund eigener Befunde die Veränderung der Haptoglobin-Konzentration im Serum von Kranken mit Multipler Sklerose zu ermitteln. Anomalien der Haptoglobin-Konzentration sind bei diesem Krankheitsbild aus zwei Gründen wichtig: sie können einerseits Abwehrvorgänge infolge der Zerstörung der Markscheiden anzeigen, andererseits aber auch eine grundlegende Störung in der Synthese der Proteine bedeuten. In der Literatur finden sich Hinweise dafür, daß bei Multipler Sklerose pathologisches Serumhaptoglobin auftreten kann (8). Insofern kann diese Arbeit neue Gesichtspunkte in bezug auf den Stoffwechsel der Serumproteine liefern — insbesondere unter Berücksichtigung der kohlenhydratreichen und proteinhaltigen Substanzen.

Methodik

Die Seren von MS-Kranken und von gesunden Kontrollpersonen wurden nüchtern gewonnen und bis zur Untersuchung bei -10° aufbewahrt. Die Haptoglobinkonzentration im Serum wurde nach einer von OWEN, BATTER und HOBAN (7) angegebenen photometrischen Methode durchgeführt. Die Methode beruht auf der Messung der pseudo-oxydativen Aktivität, die der Haptoglobin/Hämoglobin-Komplex besitzt. Die Lösungen werden bei $470\text{ m}\mu$ spektrophotometriert. Die Bestimmung der Haptoglobin-Konzentration wurde an 36 Kranken mit klinisch gesicherter Multipler Sklerose und an 50 gesunden Blutspendern vorgenommen. Von der Gruppe der MS-Kranken wurden — mit Ausnahme von 2 Patienten — alle Kranken mit gleichzeitigen Infektionen ausgeschlossen.

Ergebnisse

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen wurde an 50 gesunden Blutspendern der Streubereich der Haptoglobinkonzentration im Serum zu $110 \pm 38,7$ mg% ermittelt. Zwischen gesunden Männern und Frauen wurde hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Bei der Multiplen Sklerose ist der Mittelwert der Serumhaptoglobin-Konzentration demgegenüber deutlich erhöht. Das Verhalten des Haptoglobin-Spiegels bei Multipler Sklerose ist in Tabelle 1 dargestellt. Man sieht, daß der Mittelwert der Serumhaptoglobinkonzentration mit $160 \pm 59,9$ mg% von dem angeführten Normalwert statistisch signifikant verschieden ist ($p < 0,01$). Bei dem untersuchten MS-Krankengut war in allen Fällen von subakuten oder banalen Infektionen eine Tendenz zu höherer Serumhaptoglobinkonzentration zu erkennen. Bei einem

Tab. 1

Konzentration des Haptoglobins im Serum bei Multipler Sklerose
(Werte in mg%)

	Zahl der Fälle	Zahl der Bestimmungen	Mittelwert	Maximalwert	Minimalwert
MS-Kranke	36	41	160 \pm 59,9	325	90
Gesunde	50	50	110 \pm 38,7	175	42,5

Fall von Lungentuberkulose betrug die Haptoglobin-Konzentration im Serum 325 mg%, bei einem zweiten Fall mit koinzidentaler Infektion betrug sie 280 mg%.

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen mithin bei der Multiplen Sklerose eine klare, statistisch gesicherte Vermehrung des Serumhaptoglobins. Diese Befunde stimmen mit den Resultaten anderer Autoren — insbesondere mit denen von KETELAER und DELMOTTE (4) und PHILIPS (8) — überein. — Betrachtet man die heute gültigen Hypothesen in bezug auf das Haptoglobin bei Multipler Sklerose und anderen Nervenerkrankungen, so ergibt sich vorerst kein klares Bild von den Vorgängen bei der Vermehrung dieser kohlenhydratreichen Plasmaproteine (1, 4, 9, 10). Es werden folgende Anschauungen diskutiert: 1. Die Vermehrung des Haptoglobins im Serum geht auf eine erhöhte Synthese der hochmolekularen Proteine in Leber und Gehirn zurück; 2. die erhöhte Konzentration des Haptoglobins läßt sich durch Verschiebung oder Zerfall von Gewebsproteinen erklären; 3. die erhöhte Ausscheidung des Haptoglobins wird durch die lokale Gewebsproliferation, die mit schubartiger Entmarkung im Gehirn einhergeht, erklärt (4, 5, 8, 10).

Bei den von uns untersuchten Patienten war die Vermehrung des Serumhaptoglobins bei Multipler Sklerose besonders deutlich in der *subakuten* Phase. Daraus ergibt sich, daß wahrscheinlich die Gewebsreaktion auf die progrediente Entmarkung sowie auf die nicht spezifische Infektion zu der deutlichen Zunahme des Serumhaptoglobins führt. Wenn man diese Vorgänge analy-

siert, stellt sich die Frage, warum das geschädigte Gehirn und die Leber das Profil der synthetisierten Proteine in Richtung auf hochmolekulare Substanzen verschoben haben. Bisher existieren nur Vermutungen, daß diese Veränderungen eine tiefere Ursache haben können. Hierbei wäre an eine anormale Funktion der Lymphozyten und wahrscheinlich auch der Mikrogliazellen im Infiltrate rings um den Entmarkungsherd sowie des reticuloendothelialen Systems zu denken. Die Zunahme des Serumhaptoglobins bei der Multiplen Sklerose steht außer Zweifel. Damit sind auch qualitative und physikochemische Veränderungen dieses Glykoproteins zu erwarten. Die Ergebnisse von PHILIPS, KORNGUTH und THOMPSON (8) stehen mit dieser Hypothese in Übereinstimmung. Diese Autoren haben bei den verschiedenen Haptoglobin-Typen von Gesunden und von MS-Kranken eine anormal hohe Aktivität der Sulfhydrylgruppen dieses Proteins gefunden. Sie stellten fest, daß bei Multipler Sklerose ein pathologisches Serumhaptoglobin auftritt, das sich von normalem Haptoglobin differenzieren läßt. Dieses Haptoglobin ist kein einheitliches Protein; in einer schönen und eingehenden Untersuchung von TOURTELLOTTE und Mitarbeitern (11) konnte eine pathologische Komponente des γ -Globulins — das sogenannte CM II — im Liquor von MS-Kranken identifiziert werden. Dieses CM II wurde bei Gesunden nicht gefunden.

Die Bestimmung der Haptoglobin-Typen kann andererseits auch für genetische Untersuchungen eine große Hilfe bedeuten. CENDROWSKI, MURAWSKI und SZYMANOWSKA (9) haben festgestellt, daß zwischen der familiären Multiplen Sklerose und den Haptoglobin-Typen keine Beziehung besteht.

Abschließend läßt sich vielleicht die Hypothese vertreten, daß in den Seren von MS-Kranken nicht nur eine unspezifische Hyperhaptoglobinämie beobachtet wird, sondern daß hier auch qualitative Veränderungen dieses kohlenhydratreichen Proteins auftreten. Die Anomalie deutet auf eine tiefgehende Störung der Proteinsynthese bei Multipler Sklerose.

Literatur

1. BAUER, H. und R. HEITMANN, Dtsch. Zschr. Nervenhlk. 178, 47 (1958). — 2. CENDROWSKI, W., Polski. tygodn. lek. 15, 1344 (1960). — 3. CENDROWSKI, W., Patol. Pol. 12, 193 (1961). — 4. KETELAER, CH. und P. DELMOTTE, Acta neurol. psychiatr. Belg. 64, 441 (1964). — 5. JAYLE, M., Les haptoglobines. Masson et Cie., Paris (1962). — 6. KLUTHE, R., R. LUMMA, W. MÜLLER und H. MÜLLER, diese Z. 1, 42 (1963). — 7. OWEN, J., F. BATTER und J. HOBAN, J. Clin. Path., London 13, 163 (1960). — 8. PHILIPS, S., S. KORNGUTH und H. THOMPSON, Neurology 14, 268 (1964). — 9. CENDROWSKI, W., K. MURAWSKI und Z. SZYMANOWSKA, Neurol. Neurochir. Psych. Pol. 13, 183 (1963). — 10. CORRIDORI, F. und G. PELLEGRINI, Psychiatr. neurol. 139, 382 (1960). — 11. TOURTELLOTTE, W., J. PARKER und A. HAERER, Zschr. Immunit. Allergieforsch. 126, 85 (1964).

Dr. med. W. S. Cendrowski
Warszawa 78, Polen
Wolaska 82/26